

Infección por el VIH, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

Juan Pedro-Botet

Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Las alteraciones metabólicas como la dislipemia, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus y un estado inflamatorio incrementado son hallazgos observados con frecuencia en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben los actuales tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA)^{1,2}. Las causas de estas anomalías son complejas, multifactoriales, y están relacionadas con el propio virus, con la inflamación crónica y con los efectos del tratamiento farmacológico³. En este sentido, la exposición a los inhibidores de la proteasa se ha vinculado de forma característica con la resistencia a la insulina y al desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico junto a la redistribución de la grasa corporal, mientras que los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y la infección por el VIH per sé se asocian a disfunción mitocondrial que facilita la apoptosis de los adipocitos responsable de la lipoatrofia³. Todas estas alteraciones condicionan que el paciente con infección por el VIH tenga un mayor riesgo cardiovascular. De hecho, y a pesar de que el TARGA ha modificado la evolución natural de la infección por el VIH como consecuencia del establecimiento inmunológico y de la disminución de la morbi-mortalidad asociada a las enfermedades oportunistas, su uso se ha asociado a una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular⁴⁻⁶ y se ha relacionado con la morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes⁷. Datos recientes

señalan una tasa incrementada de infarto de miocardio en los pacientes con infección por el VIH con respecto a la población seronegativa⁸, así como en relación con determinadas terapias antirretrovirales^{9,10}.

En los últimos años se ha intentado explicar el papel de la inflamación como mediador del riesgo cardiovascular de los pacientes con infección por el VIH. Con la hipótesis de que los tratamientos antirretrovirales intermitentes podrían tener los efectos beneficiosos inherentes a las terapias continuadas, pero minimizando los efectos adversos atribuidos a la toxicidad de éstos, se diseñó el estudio Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART)¹¹, en el cual los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento antirretroviral continuo o intermitente según la monitorización de parámetros inmunológicos preespecificados. El estudio concluyó demostrando un aumento del 60% del riesgo relativo de episodios cardiovasculares en los pacientes a los que se les suspendía el tratamiento comparados con los que lo continuaban. Aunque es difícil emitir una respuesta única que explique este resultado, se han apuntado entre otras posibilidades un aumento de la inflamación en relación con el control menos efectivo de la viremia y a los diferentes efectos en el perfil lipídico. Los resultados preliminares del SMART y otros estudios sugieren un posible nexo de unión entre infección por el VIH, infarto de miocardio e inflamación, determinado mediante marcadores inflamatorios específicos y parámetros de fibrinólisis alterada^{12,13}.

A pesar de la avalancha de datos y el interés científico mostrado en intentar dilucidar los mecanismos concretos mediante los cuales la inflamación contribuye a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular en el paciente con infección por el VIH, no debemos olvidar que los factores

Correspondencia: Dr. J. Pedro-Botet.
Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: 86620@imas.imim.es

tradicionales de riesgo cardiovascular que han demostrado ser de inestimable valor en la población general, lo puedan ser también en aquellos con infección por el VIH. Esto es particularmente cierto cuando el factor de riesgo es más prevalente que en la población general. En este sentido, es primordial señalar que en el estudio de Palacios et al¹⁴, como en la mayoría de las series descritas, se observa una elevada prevalencia de tabaquismo, muy superior a la población normal, por lo que, probablemente, constituye el principal factor de riesgo vascular a controlar en esta población.

Un punto todavía por resolver en referencia al control, prevención y manejo de las alteraciones metabólicas en los pacientes con infección por el VIH es determinar en qué grado factores de riesgo cardiovascular como la diabetes y la dislipemia incrementan el riesgo vascular. Esta cuestión no es intrascendente, ni meramente académica, ya que por lo general los pacientes con infección por el VIH son jóvenes, con mayor diversidad étnica, delgados y con otras comorbilidades que interaccionan con determinados factores de riesgo. El estudio Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) evidenció que el incremento del riesgo relativo de infarto de miocardio con el uso de inhibidores de la proteasa se atenuó parcialmente al ajustar para factores de riesgo como la diabetes, la dislipemia y la hipertensión arterial, sugiriendo que los efectos de la terapia antirretroviral en los factores tradicionales de riesgo podía contribuir en parte al incremento de la tasa de episodios cardiovasculares⁹. Trian et al⁸ también demostraron que estos factores de riesgo contribuyen al incremento del riesgo relativo de infarto de miocardio en pacientes con infección por el VIH comparado con pacientes no infectados, incluso después de ajustar por diferencias de edad y características demográficas entre ambas poblaciones. Al controlar el análisis estadístico por la presencia de dislipemia, el riesgo relativo aumentado de infarto se atenuó un 10%, y lo mismo sucedió para la diabetes. Al ajustar para la presencia conjunta de dislipemia, diabetes e hipertensión, la atenuación del riesgo relativo fue del 25%. Muy recientemente, Worm et al¹⁵ utilizando la cohorte prospectiva del estudio DAD han indicado que los pacientes con infección por el VIH y diabetes mellitus tenían un riesgo 2,4 veces mayor de enfermedad cardiaca coronaria que los no diabéticos. Además, aquellos pacientes con infección por VIH y enfermedad cardiovascular establecida exhibieron un riesgo 7,5 superior de presentar un nuevo episodio comparado con aquellos en preventión primaria.

Varias de las alteraciones metabólicas descritas en los pacientes con infección por el VIH pueden estar presentes de forma simultánea configurando el denominado síndrome metabólico. Según distintos estudios, la prevalencia de este síndrome en esta población es del 15% al 30%, y este amplio rango es atribuible a las diferencias en sexo, edad, tipo y duración del tratamiento antirretroviral de las cohortes analizadas. En el momento presente hay un debate abierto a cerca de si la prevalencia de síndrome metabólico está aumentada en la población con infección por el VIH, y de si comporta un riesgo cardiovascular aumentado¹⁶. Del estudio de Palacios et al¹⁴ publicado en este número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS cabe destacar que la cohorte de pacientes con infección por el VIH es una cohorte actual, año 2007, con una edad media de 44 años, y dados los cambios en las estrategias de intervención con fármacos antirretrovirales en el tiempo, es más representativa de los actuales esquemas terapéuticos que los estudios previos. Los componentes más frecuentes del síndrome metabólico fueron la hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia. Ello no es sorprendente dada la elevada prevalencia de alteraciones lipídicas en los pacientes con infección por el VIH con tratamiento antirretroviral. Además, los resultados son concordantes con el estudio de Mondy et al¹⁷ que compara la prevalencia y características del síndrome metabólico de una población no seleccionada de pacientes con infección por el VIH con controles seleccionados por edad, raza, sexo y consumo de tabaco de NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2002). En este sentido, hay que subrayar las diferencias en el patrón de presentación de los diferentes componentes del síndrome metabólico, mostrando los pacientes con infección por el VIH y síndrome metabólico una concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) más baja, mayor hipertrigliceridemia, menor perímetro de cintura, menor índice de masa corporal y menos frecuencia de hiperglucemia que los controles de la población normal. Se ha sugerido que dada la frecuente existencia de anomalías en la distribución de la grasa corporal, sería más aconsejable utilizar el cociente cintura/cadera que el perímetro de cintura abdominal como criterio de obesidad visceral, especialmente en las mujeres con infección por el VIH¹⁸. Por otra parte, y al igual que han demostrado los grandes estudios de población, la edad fue el único factor que se relacionó en el análisis multivariado con la presencia de síndrome metabólico en los pacientes con infección por el VIH de la provincia de Málaga. No debemos olvidar que en los países desa-

rrollados el manejo del VIH ha transformado esta enfermedad infecciosa mortal en una enfermedad crónica con una mayor esperanza de vida fruto de la creciente exposición a la terapia antirretroviral. Por tanto, y dado que en la mayoría de los estudios realizados, la edad mediana de los pacientes con infección por el VIH es de 40 a 45 años, no se puede descartar que la prevalencia de síndrome metabólico aumente a corto o medio plazo. Así, en un estudio observacional efectuado con 121 pacientes con infección por el VIH y edad superior a los 50 años¹⁹, la prevalencia de síndrome metabólico alcanzó el 34%.

Restan todavía cuestiones por resolver en lo concerniente a la enfermedad cardiovascular de los pacientes con infección por el VIH, y recientemente la American Heart Association ha publicado una iniciativa para disminuir el riesgo cardiovascular y aumentar la calidad de vida de los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida²⁰. En este resumen ejecutivo se identifican las futuras áreas de investigación en VIH y enfermedad cardiovascular como el efecto de la terapia antirretroviral en el sistema vascular, así como la necesidad de desarrollar herramientas de cribado y estrategias de prevención para la enfermedad cardiovascular en los pacientes con infección por el VIH, haciendo especial énfasis en la importancia de la detección y control de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular en esta población.

Bibliografía

- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005;352:48-62.
- Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dubé MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008;118:198-210.
- Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK, Falutz JM, Haffner SM, Hruz P, et al. Contribution of metabolic and anthropometric abnormalities to cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2008;118:e20-e28.
- Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV pa-
- tients - association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17:1179-93.
- Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Rev Clin Esp*. 2006;206:556-9.
- Calza L, Manfredi R, Pocaterra D, Chiodo F. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *J Infect*. 2008;57:16-32.
- The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with HIV disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506-12.
- Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417-26.
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy/INSIGHT, DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:F17-F24.
- Kuller LH, Tracy R, Beloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5:e203.
- Gallego M, Palacio R, Salas D, Hidalgo A, Orihuela F, Roldán J, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de síndrome metabólico en una cohorte de pacientes con infección por el VIH del sur de España. Estudio PREGO. *Clin Invest Arterioscl*. 2009;XX:XX-XX.
- Worm SW, De Wit S, Weber R, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, et al. Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study). *Circulation*. 2009;119:805-11.
- Pao V, Lee GA, Grunfeld C. HIV therapy, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10:61-70.
- Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, Mid-Western US outpatient population. *Clin Infect Dis*. 2007;44:726-34.
- Jones CY, Wilson IB, Greenberg AS, Shevitz A, Knox TA, Gorbach SL, et al. Insulin resistance in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:202-11.
- Adeyemia O, Rezai K, Bahk M, Badri S, Thomas-Gossain N. Metabolic syndrome in older HIV-infected patients: data from the CORE50 cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22:941-5.
- Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dubé MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008;118:198-210.